



KARYA TULIS AKHIR

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK BIJI JINTEN HITAM (*Nigella sativa*)
TERHADAP KADAR ALBUMIN PADA TIKUS PUTIH JANTAN WISTAR (*Rattus
novergicus*) MODEL FIBROSIS HATI**

OLEH :

ANING TYAS KUSUMA DEWI

201310330311135

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH MALANG**

2017

LEMBAR PENGESAHAN

HASIL PENELITIAN

Telah disetujui sebagai hasil penelitian
untuk memenuhi persyaratan
Pendidikan Sarjana Fakultas Kedokteran
Universitas Muhammadiyah Malang

Malang, 4 Mei 2017

Pembimbing I



Dr. dr. Fathivah Safithri, M.Kes

NIP.11302030386

Pembimbing II



dr. Diah Hermayanti, Sp.PK

NIP.196612162005012002

Mengetahui,
Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Malang
Dekan,



dr. Irma Suswati, M.Kes.

NIP.11395010320

KATA PENGANTAR



Alhamdulillah puji syukur kehadiran Allah SWT., Tuhan semesta alam, Yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang, Yang Maha Pemberi semua nikmat, kebaikan, dan kekuatan selama proses pelaksanaan, Penulis Skenario Terbaik Yang Maha Menyimpan rahasia hikmah di balik semua peristiwa, Yang Maha Memudahkan, dan atas karunia-Nya penulisan tugas akhir ini dapat selesai dengan baik. Hanya kepada-Nya pujian layak disandangkan, memohon pertolongan dan memohon ampunan. Dan kepada-Nya tempat berlindung dari kejahatan jiwa dan keburukan perbuatan.

Sholawat serta salam tak lupa mari kita haturkan kepada Nabiullah, Nabi akhir zaman, Rasulullah Muhammad SAW., beserta keluarganya, para sahabatnya, dan orang-orang yang mengikutinya hingga hari kiamat, semoga kita semua mendapat syafa'atnya di akhirat kelak.

Penelitian tugas akhir ini berjudul “Pengaruh Pemberian Ekstrak Biji Jantan Hitam (*Nigella sativa*) Terhadap Kadar Albumin Pada Tikus Putih Jantan Wistar (*Rattus norvegicus*) Model Fibrosis Hati”, diajukan untuk memenuhi persyaratan Pendidikan Sarjana Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Malang.

Pada kesempatan ini, penulis ingin menyampaikan terimakasih kepada :

1. dr. Irma Suswati, M.Kes, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Malang sekaligus sebagai Penguji atas ilmu dan bimbingannya serta selama di Fakultas Kedokteran UMM.

2. Dr. dr. Fathiyah Safithri, M.kes, selaku pembimbing 1 atas kesabaran, kebaikan hati, serta kesediaan dalam meluangkan waktu dalam membimbing hingga dapat menyelesaikan penelitian ini dengan baik.
3. dr. Diah Hermayanti, Sp.PK, selaku pembimbing 2, atas kesabaran, kebaikan hati, serta kesediaan dalam meluangkan waktu dalam membimbing hingga dapat menyelesaikan penelitian ini dengan baik.
4. Kedua orang tua saya, Ayahanda tercinta Budiyono dan ibunda tercinta Supinah yang telah memberikan doa, kasih sayang, semangat yang tiada henti, motivasi untuk menjadi pribadi yang lebih baik, dukungan moral dan materi, perhatian serta limpahan doanya selama ini.
5. Kakak dan adik tersayang Hadi Santoso, Choirul Ilham Syah, Diska Natul Laili yang telah memberikan dukungan, semangat dan doanya untuk kelancaran tugas akhir ini. Yang selalu memberikan waktu dan perhatiannya selama ini.
6. Mas Miftah, selaku laboran pendamping yang telah sepenuh hati membimbing, mendampingi, dan mendukung selesainya penelitian ini.
7. Seluruh staf TU, laboran, dan lab.skill yang bersedia membantu setiap tahapan proses penelitian hingga penyelesaian tugas akhir ini.
8. Miftakhul Baihaqqi untuk semangat yang selalu setia dan sabar mendengarkan segala keluhan, menasehati dan memberikan dukungan dalam pengerjaan tugas akhir ini.

9. Sahabatku Vicka, Ari, Marisa, Inas, Inge, Anita, Febby, Monica, Syafira, Enggar, Loly, Fiyah, Chika, Laura yang selalu memberikan semangat dan dukungannya.
10. Teman-teman baruku sekaligus keluarga baruku Pia, Ari, Vera, Choris, Mbak endo yang selalu memberikan semangat dan dukungannya.
11. Teman-teman penelitian, terimakasih atas kesabaran, ukhuwah islamiyah yang indah, bantuan, motivasi, dukungan, dan semua yang telah diberikan.
12. Sejawat FK UMM angkatan 2013 “Gluteus Maximus” yang namanya tak dapat ditulis satu per satu, atas dukungan, bantuan, dan kerjasamanya. Semoga kelak dapat menjadi dokter-dokter profesional yang barokah, sukses dunia akhirat, dan senantiasa dalam ketaatan kepada Allah SWT.
13. Semua pihak yang terlibat secara langsung maupun tidak langsung, terimakasih atas bantuan dan dukungannya.

Penulis menyadari bahwa tugas akhir ini masih jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan saran dan masukan yang membangun. Dengan mengharapkan Keridhaan-Nya, semoga karya tulis ini dapat menambah wawasan keilmuan dan bermanfaat bagi semua pihak.

Malang, 4 Mei 2017

Penulis

DAFTAR ISI

| | Halaman |
|--|---------|
| HALAMAN JUDUL DEPAN | i |
| LEMBAR PENGESAHAN | ii |
| HALAMAN PERNYATAAN/ORISINALITAS | iii |
| LEMBAR PENGUJI | iv |
| KATA PENGANTAR | v |
| UCAPAN TERIMA KASIH | vi |
| ABSTRAK | viii |
| DAFTAR ISI | x |
| DAFTAR TABEL | xii |
| DAFTAR GAMBAR | xiii |
| DAFTAR SINGKATAN | xiv |
| DAFTAR LAMPIRAN | xvi |
| BAB 1 PENDAHULUAN | 1 |
| 1.1 Latar Belakang | 1 |
| 1.2 Rumusan Masalah | 4 |
| 1.3 Tujuan Penelitian | 4 |
| 1.3.1 Tujuan Umum | 4 |
| 1.4 Manfaat Penelitian | 4 |
| 1.4.1 Manfaat Akademis | 4 |
| 1.4.2 Manfaat Klinis | 4 |
| 1.4.3 Manfaat Bagi Masyarakat | 4 |
| BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA | 5 |
| 2.1 Hati | 5 |
| 2.1.1 Anatomi Hati | 5 |
| 2.1.2 Fisiologi Hati | 7 |
| 2.1.2.1 Fungsi Metabolisme | 7 |
| 2.1.3 Regenerasi Sel Hati | 8 |
| 2.2 Jinten Hitam (<i>Nigella sativa</i>) | 9 |
| 2.2.1 Taksonomi | 10 |
| 2.2.2 Kandungan | 11 |
| 2.2.3 Kegunaan dan Manfaat | 12 |
| 2.3 Fibrosis Hati | 14 |
| 2.3.1 Definisi | 14 |
| 2.3.2 Etiologi dan Epidemiologi | 15 |
| 2.3.3 Patogenesis Fibrosis Hati | 16 |
| 2.3.4 Pengaruh Fibrosis Hati pada Sintesis Albumin..... | 19 |
| 2.3.5 Diagnosis | 20 |
| 2.3.6 Penanganan dan Pencegahan | 21 |
| 2.4 Fibrosis Hati yang Diinduksi <i>Carbon Tetrachloride</i> (CCl ₄) | 23 |

| | |
|---|----|
| 2.4.1 Definisi | 23 |
| 2.4.2 Mekanisme Toksisitas | 24 |
| 2.5 Tikus Putih Jantan Wistar | 25 |
| BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN . | 28 |
| 3.1 Kerangka Konsep | 28 |
| 3.2 Hipotesis | 30 |
| BAB 4 METODE PENELITIAN | 31 |
| 4.1 Rancangan Penelitian | 31 |
| 4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian | 31 |
| 4.3 Populasi dan Sampel | 31 |
| 4.3.1 Populasi | 31 |
| 4.3.2 Sampel | 31 |
| 4.3.3 Besar Sampel | 31 |
| 4.3.4 Teknik Sampling | 33 |
| 4.3.4 Karakteristik Sampel Penelitian | 33 |
| 4.4 Variabel Penelitian | 33 |
| 4.4.1 Variabel Bebas | 33 |
| 4.4.2 Variabel Tergantung | 33 |
| 4.5 Definisi Operasional | 34 |
| 4.5.1 Ekstrak Biji Jinten Hitam | 34 |
| 4.5.2 Kadar Serum Albumin | 34 |
| 4.6 Alat dan Bahan Penelitian | 34 |
| 4.6.1 Alat | 34 |
| 4.6.2 Bahan | 35 |
| 4.7 Prosedur Penelitian | 36 |
| 4.7.1 Tahap Persiapan | 36 |
| 4.7.2 Tahap Pelaksanaan | 37 |
| 4.8 Alur Penelitian | 42 |
| 4.9 Analisis Data | 43 |
| BAB 5 HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA | 44 |
| BAB 6 PEMBAHASAN | 49 |
| BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN | 54 |
| DAFTAR PUSTAKA | 55 |
| LAMPIRAN | 62 |

DAFTAR TABEL

| Tabel | | Halaman |
|-------|--|---------|
| 1 | Tabel 2.1 Kandungan Biji Jinten Hitam (<i>Nigella sativa</i>) | 11 |
| 2 | Tabel 2.2 Faktor Genetik dan Non-genetik dalam Progesif Fibrosis Hati | 16 |
| 3 | Tabel 5.1 Rerata Albumin Tikus Putih Jantan (<i>Rattus norvegicus Strain wistar</i>) | 45 |
| 4 | Tabel 5.2 Hasil Analisis Data Kadar Albumin dengan Uji <i>One Way ANOVA</i> | 46 |
| 5 | Tabel 5.3 Hasil Analisis Data Kadar Albumin dengan Uji <i>Post Hoc</i> | 47 |

DAFTAR GAMBAR

| Gambar | Halaman |
|---|---------|
| 1 Gambar 2.1 Arsitektur Normal Hati | 5 |
| 2 Gambar 2.2 Histologi Normal Hati | 6 |
| 3 Gambar 2.3 Biji Jinten Hitam (<i>Nigella sativa</i>) | 10 |
| 4 Gambar 2.4 Bunga Jinten Hitam (<i>Nigella sativa</i>) | 11 |
| 5 Gambar 2.5 Mekanisme Aktivitas HSC dalam Fibrogenesis | 18 |
| 6 Gambar 2.6 Fokus Mekanisme Penanganan Fibrosis Hati | 22 |
| 7 Gambar 2.7 Organ dalam Tikus | 26 |
| 8 Gambar 4.1 Bagian Alur Penelitian | 42 |

DAFTAR SINGKATAN

| | |
|--------------------|---|
| ALT | : <i>Alanine Aminotransferase</i> |
| AST | : <i>Aspartate Aminotransferase</i> |
| CCL ₄ | : <i>Carbon Tetrachloride</i> |
| ECM | : <i>Extracellular Matrix</i> |
| HBV | : <i>Hepatitis B Virus</i> |
| HCV | : <i>Hepatitis C Virus</i> |
| HGF | : <i>Hepatocyte Growth Factor</i> |
| HSC | : <i>Hepatic Stellate Cell</i> |
| IFN- γ | : <i>Interferon-gamma</i> |
| IL-1 β | : <i>Interleukin 1 β</i> |
| IL-6 | : <i>Interleukin 6</i> |
| LOOH | : <i>Lipid Hydroperoxidase</i> |
| LO | : <i>Lipid Alkoxyl</i> |
| LP | : <i>Lipid Peroxidase</i> |
| MMP | : <i>Matrix Metalloproteinase</i> |
| MRI | : <i>Magnetic Resonance Imaging</i> |
| NASH | : <i>Non Alcoholic Steato Hepatitis</i> |
| NF- κ B | : <i>Nuclear Factor Kappa B</i> |
| NK | : <i>Natural Killer</i> |
| OOCCl ₃ | : <i>Trichloromethyl Peroxide</i> |

| | |
|----------------|---|
| PDGF | : <i>Platelet-Derived Growth Factor</i> |
| PGE | : <i>Prostaglandin E</i> |
| ROS | : <i>Reactive Oxygen Species</i> |
| SaOS-2 | : <i>Sel Osteosarcoma-2</i> |
| TGF- β 1 | : <i>Transforming Growth Factor β1</i> |
| TIMP | : <i>Tissue-Inhibitor Matrix Metalloproteinase</i> |
| TLR4 | : <i>Toll-Like Receptor 4</i> |
| TNF- α | : <i>Tumor Necrosis Factor α</i> |
| TRAIL | : <i>TNF-related Apoptosis-induced Ligand</i> |
| USG | : <i>Ultrasonography</i> |
| VEGF | : <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> |

DAFTAR LAMPIRAN

| Lampiran | Halaman |
|--------------------------------|---------|
| 1 Data Hasil Penelitian | 62 |
| 2 Analisis Data | 62 |
| 3 Surat Determinasi | 66 |
| 4 Surat Etik Penelitian | 67 |
| 6 Dokumentasi Kegiatan | 68 |
| 7 Kartu Konsultasi Tugas Akhir | 71 |

DAFTAR PUSTAKA

- Achmad *et al.*, 2014, *The Incidence of Liver Fibrosis Based on Non-Invasive Markers and Hepatotoxic Drug Used in Hepatitis B Patients*, Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research, 7, pp. 288-290.
- Ahmad A, Husain A, Mujeeb M, 2013, *A Review on Therapeutic Potential of Nigella sativa: A Miracle Herb*, Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine, 3, diakses dari <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3642442/>> pada tanggal 27 Mei 2016.
- Alexandru I, 2011, *Experimental Use of Animals in Research*, Balneo-Research Journal, Vol. 2, pp. 65-69, diakses dari <<http://bioclima.ro/J225eng.pdf>> pada tanggal 31 Mei 2016.
- Anom STI, Wibawa IDN, 2010, *Pendekatan Diagnosis dan Terapi Fibrosis Hati*, SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Unud, diakses dari <<http://ojs.unud.ac.id/index.php/jim/article/viewFile/3911/2903>> pada tanggal 19 Mei 2016.
- Ansari Z, Satish T, 2013, *Traditional uses of Nigella sativa, in Malegaon Regon of Nashik – A Review*, International Journal of Pure & Applied Bioscience, vol. 1, 19-23, diunduh dari <<http://www.ijpab.com/form/2013%20Volume%201,%20issue%202/IJPAB-2013-1-2-19-23.pdf>> pada tanggal 27 Mei 2016.
- Bai T, Lian LH, Wu YL, et al, 2013, *Thymoquinone Attenuates Liver Fibrosis via PI3K and TLR4 Signaling Pathways in Activated Hepatic Stellate Cells*, International Immunopharmacology, 15, pp. 275-281, diunduh dari <<http://josorge.com/publications/Citations/CBI-01/015.pdf>> pada tanggal 23 April 2016.
- Bai T, Yang Y, Wu YL, 2014, *Thymoquinones Alleviates Thioacetamide-induced Hepatic Fibrosis and Inflammation by Activating LKB1-AMPK Signaling Pathway in Mice*, International Immunopharmacology, 19, pp. 351-357, diunduh dari <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24560906>> pada tanggal 10 April 2016.

Battaller R, Brenner DA, 2005, *Liver Fibrosis*, The Journal of Clinical Investigation, 115, pp. 209-218, diunduh dari <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC546435/>> pada tanggal 31 Maret 2016.

Biswas S, Sharma S, 2016, *Hepatic Fibrosis and Its Regression: The Pursuit of Treatment*, Journal of Liver Research, Disorders & Therapy, 2, pp. 21-24, diunduh dari <<http://medcraveonline.com/JLRDT/JLRDT-02-00021.pdf>> pada tanggal 6 Mei 2016.

Brenner DA, 2009, *Molecular Pathogenesis of Liver Fibrosis*, Transaction of American Clinical and Climatological Association, Vol. 120, pp. 361-368, diunduh dari <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2744540/>> pada tanggal 22 Mei 2016.

Danladi J, Abdulsalam A, Timbuak JA, et al, 2013, *Hepatoprotective Effect of Black Seed (Nigella Sativa) Oil on Carbon Tetrachloride (CCl4) Induced Liver Toxicity in Adult Wistar Rats*, IOSR Journal of Dental and Medicine Sciences, Vol. 4: 3, pp. 56-62, diunduh dari <<http://www.iosrjournals.org/iosr-jdms/papers/Vol4-issue3/K0435662.pdf>> pada tanggal 9 April 2016.

Delire Benedicte, Peter Starkel, Isabelle Leclercq, 2015, *Animal Models for Fibrotic Liver Diseases: What We Have, What We Need, and What is Under Development*, Journal of Clinical and Translational Hepatology, 3, pp 53-66.

Elkhateeb A, El Khishin I, Megahed O, et al, 2015, *Effect of Nigella sativa Linn oil on Tramadol-induced Hepato and Nephrotoxicity in Adult Male Albino Rats*, Toxicology Reports, vol. 2, pp. 512-519, diunduh dari <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214750015000347>> pada tanggal 5 Juni 2016.

Emiliana W, 2013, *Sirosis Hepatis Child Pugh Class dengan Komplikasi Asites Grade III dan Hiponatremii*, Medula, vol 1 nomer 5.

Essawy Amina et al, 2012, *Nigella sativa Seeds Protect Against Hepatotoxicity and Dyslipidemia Induce by Carbon Tetrachloride in Mice*, Journal of Applied Pharmaceutical, 2, PP 012-025.

Eom Young Woo, Kwang Yong Shim, Soon Koo Baik, 2014, *Mesenchymal stem cell therapy for liver fibrosis*, Korean J Intern Med, 30, pp. 580-589.

- Fallowfield Jonathan, 2011, *Pathogenesis and Treathment of Hepatic Fibrosis: is Cirrhosis Reversible?*, Clinical Medicine, 11, pp. 179-183.
- Garcia-Martines R *et al*, 2013, *Albumin, Pathophysiologic Basis og Its Role in the Treatment of Cirrhosis and Its Complications*, Hepatology, 58, pp. 1836-1946.
- Giannini Edoardo G, Roberto Testa, Vincenzo Savarino, 2005, *Liver Enzim Alteration: a Guide for Clinicians*, Canadian Medical Association or Its Licensors, 3, pp 367-379.
- Guyton AC, Hall JE, 2006, *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran Bab 70: Hati Sebagai Organ*, Jakarta, Buku Kedokteran EGC, Ed. 11, pp 902-907.
- Hassan A, RMN Kasim, NRN Mustapha, et al, 2014, *Serum Alanine Aminotransferase (ALT) and Aldosterone Levels Correlate with the Severity of Liver Fibrosis in Chronic Viral Hepatitis C*, Journal of Medicine and Medicinal Sciences, 5(4), pp. 87-92.
- Highleyman L, Franciscus A, 2014, *What is Fibrosis*, Hepatitis C Support Project, pp. 1-3.
- Hutahaean Rahmat, Ramli Hadji A, Elvie Loho, 2014, *Hubungan Gambaran USG pada Penderita Sirosis Hati dengan Fibrosis Skor di Bagian Radiologi RSUP Prof.Dr.R.D. Kandou Manado Periode Januari 2013-Desember 2013*, FK Universitas Sam Ratulangi Manado, pp 1-9.
- Iredale JP, Thompson A, Henderson NC, 2012, *Extracellular Matrix Degradation in Liver Fibrosis: Biochemistry and Regulation*, Biochimia et Biophysica Acta, 1832, pp. 876-883, diunduh dari <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925443912002530>> pada tanggal 15 April 2016.
- Jaswal A, Shukla S, 2015, *Therapeutic Efficacy of Nigella sativa Linn. Seed Extract Against CCl₄ Induced Hepatic Injury in Wistar Rats*, Indian Journal of Experimental Biology, 53, pp. 44-50.

- Juwita Ratna, Zaenuri Syamsul H, Lieza Dwianasri, 2011, *Pengaruh Pemberian Minyak Jintan Hitam (Nigella Sativa) Terhadap Kadar ALT dan AST Plasma Tikus Putih (Rattus Novergicus) Model Hepatotoksik (Etanol)*, Mandala of Health, vol 5, no 2.
- Kaysen George, Burl R Don, 2003, *Factors that Affect Albumin Consentration in Dialysis Patients and Their Relationship to Vascular Disease*, International Society Nephrology, 63,pp S94-S97.
- Khader M, Eckl PM, 2014, *Thymoquinone: An Emerging Natural Drug with Wide Range of Medical Application*, Iranian Journal of Basic Medical Sciences, 17, pp. 950-957, diunduh dari http://ijbms.mums.ac.ir/article_3851_7e801f10f74a3b58333ccf9b3e562f5b.pdf pada tanggal 4 April 2016.
- Khazdair Mohammad Reza, 2015, *The Protective Effects of Nigella sativa and Its Constituents on Induced Neurotoxicity*, Journal of Toxicology, 2015, pp. 1-6.
- Lee *et al*, 2005, *Diagostic Evaluation of Carbon Tertrachloride-induce Rat Hepatic Cirrhosis Model*, Anticancer Research, 25,pp 1029-1038.
- Lee UE, Friedman SL, 2011, *Mechanisms of Hepatic Fibrogenesis*, Best Pract Res Clin Gastroenterol, 25(2), pp. 195-206.
- Lingwal P, Bhatt GK, Kothiyal P, 2015, *Hepatic Stellate Cells as a Target for the Treatment of Liver Fibrosis*, International Journal of Pharma Research & Review, 4(7), pp. 32-37, diunduh dari <http://www.rroi.com/open-access/hepatic-stellate-cells-as-a-target-for-the-treatment-of-liver-fibrosis.pdf> pada tanggal 2 april 2016.
- Lumongga F, 2008, Interpretasi Mikroskopis Jaringan dari Biopsi Hati, Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara.
- Mokdad *et al.*, 2014, *Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis*, BMC Medicine, 12, pp. 145.
- Mansour *et al.*, 2011, *Effect of Thymoquinone on Antioxidant Enzyme Activities, Lipod Peroxidation and DT-diaphorase in Different Tissues of Mice: a Possible Mechanism of Action*, Cell Biochem Function, 20, pp. 143-151.

- Mollazadeh H, Hosseinzadeh H, 2014, *The Protective Effect of Nigella sativa Against Liver Injury: A Review*, Iranian Journal of Basic Medical Sciences, 17, pp. 958-966, diunduh dari <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4387231/>> pada tanggal 10 April 2016.
- Mormone E, George J, Nieto N, 2011, *Molecular Pathogenesis of Hepatic Fibrosis and Current Therapeutic Approaches*, Chemico-Biological Interactions, 193, pp. 225-231, diunduh dari <<http://www.josorge.com/publications/Citations/Toxicology/067.pdf>> pada tanggal 7 April 2016.
- Nafika Windu, Leonita Anniwati, Soehartini, 2013, Albumin Serum dalam Sirosis Hati, Indonesia Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory, 20, pp. 12-15.
- Narmada *et al*, 2012, *HGF Regulated the Activation of TGF- β 1 in Rat Hepatocytes and Hepatic Stellate Cells*, Jurnal of Cellular Physiology, pp 393-401
- Paarakh PM, 2010, *Nigella sativa Linn. - A Comprehensive Review*, Indian Journal of Natural Products and Resources, vol. 1, pp. 409-429.
- Panahi M, Namjoyan F, Shakerin Z, 2011, *Evaluation Of Antioxidant Effects Of Nigella Sativa Extract On The Ultra Structure Of Neural Tube Defects In Diabetic Rats's Offspring*, Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products, 6, pp. 16-23.
- Patasik YZ, Waleleng BJ, Wantania F, 2015, *Profil Pasien Sirosis Hati yang Dirawat Inap di RSUP Prof. DR. R. D. Kandou Manado Periode Agustus 2012-Agustus 2014*, Jurnal e-Clinic, 3, pp. 342-347.
- Peralta Ruben, 2017, *Hypoalbuminemia*, Diakses dari <<http://emedicine.medscape.com/article/166724-overview#showall>> pada 19 Februari 2017.
- Rajan B, Ravikumar R, Premkumar T, et al, 2015, *Carvacrol Attenuates N-nitrosodiethylamine Induced Liver Injury in Experimental Wistar Rats*, Food Science and Human Wellness, 4, pp. 66-74.

- Saab S, Mallam D, Cox GA, et al, 2014, *Impact of Coffee on Liver Disease: A Systematic Review*, Liver International, 34(4), pp. 495-504, diakses dari <<http://hepatitiscnewdrugresearch.com/2014-impact-of-coffee-on-liver-diseases.html>> pada tanggal 16 Mei 2016.
- Saad Azizah A et al, 2014, *Attenuation of Carbon Tetrachlorid Induce Hepatic Fibrosis by Glycine Vitamin E, and Vitamin C*, Journal of Experimental and Integrative Medicine, 4, pp 180-186.
- Samani MA, Farkhad NK, Azimi N, et al, 2015, *Medicinal Plants with Hepatoprotective Activity in Iranian Folk Medicine*, Asian Pasific Journal of Tropical Biomedicine, vol.5, pp. 146-157.
- Saricicek E, Tarakcioglu M, Saricicek V, et al, 2014, *Effect of Nigella sativa on Experimental Liver Fibrosis*, Biomedical Research, 25 (1), pp. 32-38, diunduh dari <<http://www.alliedacademies.org/articles/effect-of-nigella-sativa-on-experimental-liver-fibrosis.pdf>> pada tanggal 7 April 2016.
- Schuppan D, Kim YO, 2016, *Evolving Therapies for Liver Fibrosis*, The Journal of Clinical Investigation, vol. 123, pp. 1887-1901.
- Seki E, Schwabe, 2015, *Hepatic Inflammation and Fibrosis: Functional Links and Key Pathways*, Official Journal of the American Association for the Study of Liver Disease, 61, pp. 1066-1079.
- Shah B, Shah G, 2012, *Antifibrotic Effect of Heparin on Liver Fibrosis Model in Rats*, World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics, 3(6), pp. 86-92.
- Sharma et al., 2009, *Medicinal and Phamacological Potential of Nigella sativa: A Review*, Ethnobotanical Review, 13, pp. 946-55
- Sowash JR, 2009, *The Dissection of Rats*, diakses pada tanggal 31 Mei 2016 dari <<https://jrsowash.wikispaces.com/file/view/rat.student.pdf>>.
- Starr S. Paul, Daniel Raines, 2011, *Cirrhosis: Diagnosis, Management, and Prevention*, American Family Physician, 84, pp. 1354-1359.

- Su TH, Kao JH, Liu CJ, 2014, *Molecular Mechanism and Treatment of Viral Hepatitis-Related Liver Fibrosis*, International Journal of Molecular Sciences, 15, pp. 10578-10604.
- Sultana S, Asif HM, Akhtar N, et al, 2015, *Nigella sativa: Monograph*, Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry, vol. 4, pp. 103-106.
- Tacke Frank, Cristian Trautwein, 2015, *Mechanisms of Liver Fibrosis Resolution*, Journal of Hepatology, 63, pp. 1038-1039.
- Thap, A B R, Anuj Walia, 2007, *Liver Function Tests and Their Interpretation*, Indian Journal of Pediatrics, 74, pp 663-671.
- Weber LW, Boll M, Stampfl A, 2003, *Hepatotoxicity and Mechanism of Action of Haloalkanes: Carbon Tetrachloride as a Toxicological Model*, Crit Rev Toxicology, 33 (2), pp. 36-105.
- WHO, 2004, *Carbon Tetrachloride in Drinking-water, Guidelines for Drinking-water Quality*, pp 1-9
- Xu R, Zhang Z, Wang FS, 2012, *Liver Fibrosis: Mechanism of Immune-mediated Liver Injury*, Cellular and Molecular Immunology, 9, diakses dari <<http://www.nature.com/cmi/journal/v9/n4/full/cmi201153a.html>> pada tanggal 18 Mei 2016.
- Yang et al, 2014, *Hepatic Toxicity Biomarker*, Biomarker in Toxicology, pp 241-255.